

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

06 April 2000 (06.04.00)

International application No.:

PCT/JP99/05239

Applicant's or agent's file reference:

Q-4

International filing date:

24 September 1999 (24.09.99)

Priority date:

28 September 1998 (28.09.98)

Applicant:

NAKATA, Katsuhiko et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

20 January 2000 (20.01.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was


was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

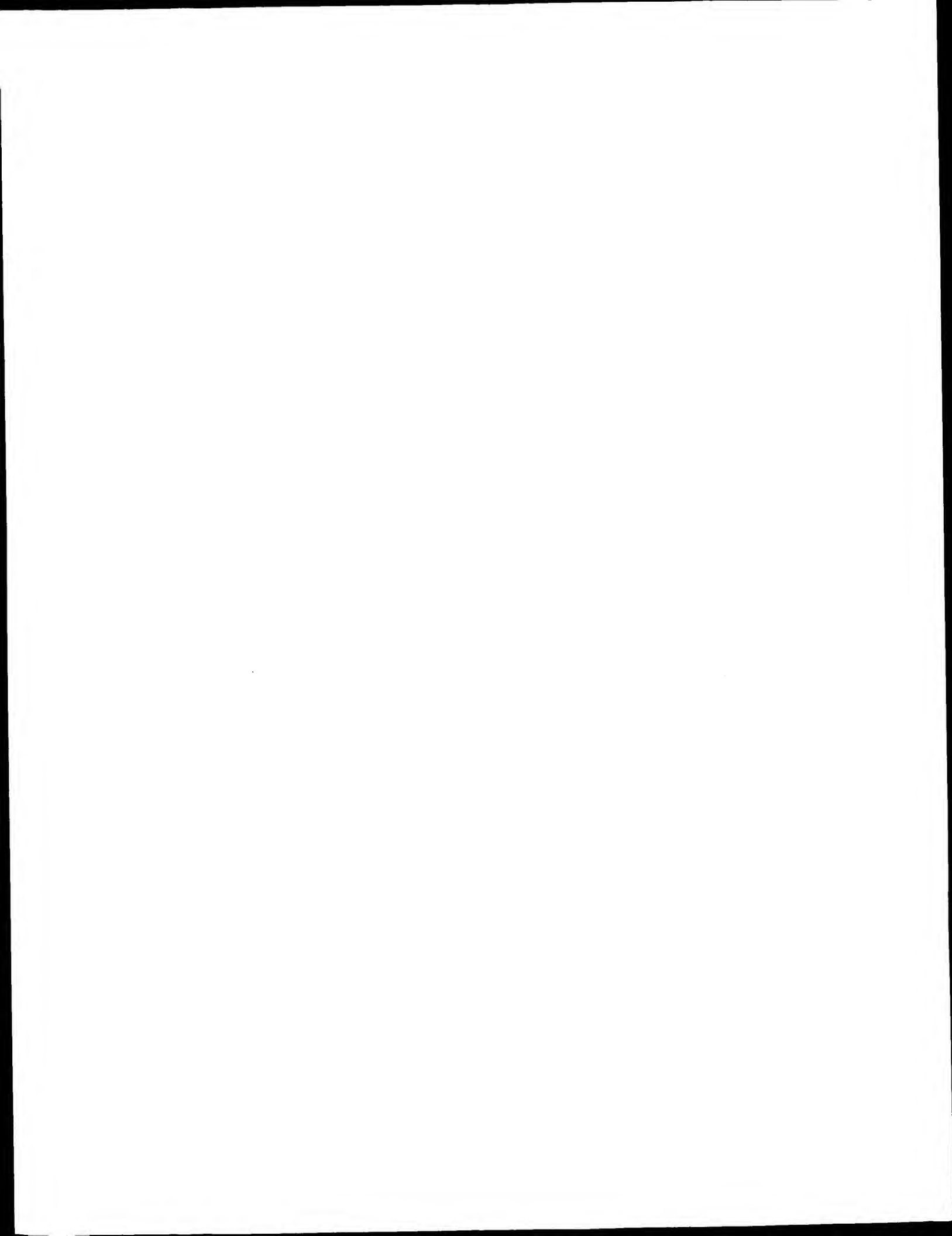
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 A61K 38/02, A61P 27/02	A1	(11) 国際公開番号 WO00/18422 (43) 国際公開日 2000年4月6日(06.04.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05239 (22) 国際出願日 1999年9月24日(24.09.99) (30) 優先権データ 特願平10/273332 1998年9月28日(28.09.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 中田勝彦(NAKATA, Katsuhiko)[JP/JP] 中村雅胤(NAKAMURA, Masatsugu)[JP/JP] 〒630-0101 奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社 奈良RDセンター内 Nara, (JP) (74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542-0086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階 Osaka, (JP)		(81) 指定国 CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: LACRIMAL SECRETION PROMOTERS OR EYE DROPS FOR TREATING KERATOCONJUNCTIVAL FAILURE CONTAINING AS THE ACTIVE INGREDIENT NATRIURETIC PEPTIDES (54)発明の名称 ナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする涙液分泌促進または角結膜障害治療用点眼剤 (57) Abstract Novel effects of natriuretic peptides in the field of ophthalmology. Lacrimal secretion promoters or eye drops for treating keratoconjunctival failure which contain as the active ingredient natriuretic peptides. The natriuretic peptides involve atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP) and C natriuretic peptide (CNP). Typical examples of the keratoconjunctival failure include dry eye, corneal epithelial abrasion and corneal ulcer.		

本発明はナトリウム利尿ペプチドの眼科分野における新たな作用を見出だすことを目的とする。本発明により、ナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする涙液分泌促進または角結膜障害治療用点眼剤が提供される。ナトリウム利尿ペプチドとは心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）およびC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）を示す。角結膜障害の代表的な例として、ドライアイ、角膜上皮剥離および角膜潰瘍が挙げられる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	HR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HU	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	ID	インドネシア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IL	イスラエル	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IN	インド	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KR	韓国	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

明細書

ナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする涙液分泌促進
または角結膜障害治療用点眼剤

5

技術分野

本発明は、ナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする涙液分泌促進または角結膜障害治療用点眼剤に関する。

10 背景技術

生体の湿潤性保持機構の一つである涙液は、角膜と結膜（角結膜）を覆い湿潤性を保持しこれらが乾燥するのを防ぐ。また涙液は瞬目による刺激から角結膜を守る潤滑剤となり、角膜表面の平滑性の保持に貢献している。涙液は静菌作用を有し細菌、真菌、ウイルスなどからの感染を防御し、角膜への酸素や種々の栄養の供給と炭酸ガスや代謝産物の除去も行う。また、角結膜に障害が加わった場合、涙液は障害性刺激の希釈と除去をする役割を担うと共に、創傷治癒に関与する上皮成長因子等の液性成分やフィブロネクチン等の血球成分を障害部に運搬する作用を有し、角結膜上皮細胞の保持のみならず創傷治癒の調節に関与している。このようにわずかな量しかない涙液が角結膜の生理的状态を整えることにより、角膜の透明性や恒常性が維持されていることが知られている（あたらしい眼科，11，1179-1185，（1994））。

25 ドライアイ（乾性角結膜炎等）を始めとする角結膜障害の治療方法としては、人工涙液により涙液成分を外部から補給する方法や、角結膜表面に残存する涙液を粘弾性物質により保持し、角結膜の治療につなげる方法等が知られている。涙

液には前述の様な角結膜障害を治癒する効果があるので、涙腺機能に直接的に働き、涙液分泌を促進する化合物を見出すことは、ドライアイを始めとし、角結膜上皮障害が認められる角膜上皮剥離および角膜潰瘍等に有用であることが期待される。

ナトリウム利尿ペプチドに属するペプチドは、ほ乳類から鳥類、両生類、魚類まで広く分布しており、構造の面から3種類のグループ、即ち心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) およびC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) に分類される。心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) には、28個のアミノ酸よりなる α -ANP、 α -ANPのアミノ酸4番から28番までの α -ANP [4-28]、 α -ANPのアミノ酸5番から28番までの α -ANP [5-28]、 α -ANPが逆平行二量体になった構造をしている β -ANP、ANP前駆体からシグナルペプチドが切断された分子量13000の高分子型 γ -ANP等が知られている。脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) には、26個のアミノ酸よりなるBNP-26、32個のアミノ酸よりなるBNP-32、45個のアミノ酸よりなるBNP-45、BNP前駆体からシグナルペプチドが切断された分子量約13000の高分子型 γ -BNP等が知られている。C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) には、アミノ酸22個のCNP-22、そのN末端に延長したアミノ酸53個のCNP-53等が知られている。これらのナトリウム利尿ペプチドは腎臓、副腎、血管壁に作用して全身の体液電解質や血圧の調節に重要な働きをしている (循環調節ペプチドと関連疾患, 14-25頁, 羊土社, 1992)。

α -ANPは血管拡張作用と利尿作用を有し、心不全等の

心血管系疾患の治療剤として用いられている（薬理と治療，
23, 949-952, (1995)）。

眼科分野においては、 α -ANPが眼圧下降作用を示すこ
とが報告されている（Curr. Eye Res., 6, 1189-1196, (198
5 7)）が、その他の作用についてはほとんど研究されておらず、
ナトリウム利尿ペプチドの点眼投与による涙腺に対する作用
や角結膜障害に対する作用についての報告はない。

ナトリウム利尿ペプチドの眼科分野における応用研究は、
10 眼圧下降作用以外ほとんどなされておらず、ナトリウム利尿
ペプチドの眼科分野における新たな作用についての研究は非
常に興味ある課題である。

発明の開示

15 本発明者等は、ナトリウム利尿ペプチドの眼科分野におけ
る新たな作用を見いだすべく鋭意研究を行った結果、ナトリ
ウム利尿ペプチドが涙液分泌促進作用を有し、角結膜障害治
療剤として有用であることを見いだした。

20 本発明は、ナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする涙液
分泌促進または角結膜障害治療用点眼剤に関する。

本発明において、ナトリウム利尿ペプチドとは心房性ナト
リウム利尿ペプチド（ANP）、脳性ナトリウム利尿ペプチ
ド（BNP）およびC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）
25 を示す。ANP、BNPおよびCNPには種々の構造を持つ
ものが知られているが、本発明のナトリウム利尿ペプチドは
それらをすべて包含するものである。

ナトリウム利尿ペプチドは心血管系疾患の治療剤として有

用な薬物であるが、眼科分野においては眼圧下降作用以外ほとんど報告されていない。

そこで、本発明者等は、ナトリウム利尿ペプチドを眼科分野に応用することを検討した結果、詳細は薬理試験の項で説明するが、ナトリウム利尿ペプチドをウサギに点眼投与したところ、優れた涙液分泌促進作用を有していることを見いだすに至った。涙液は従来技術の項で詳細に述べたように、角結膜の障害を治癒する効果があり、本薬物が角結膜障害治療剤として有用であることが期待される。角結膜障害の代表的な例として、ドライアイ、角膜上皮剥離および角膜潰瘍が挙げられる。

本発明の点眼剤は汎用される点眼基剤にナトリウム利尿ペプチドを使用時に溶解し、調製することができる。また塩化ナトリウム、濃グリセリンなどの等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどの安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベンなどの防腐剤などを必要に応じて適量用い製剤化することができ、pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4～8の範囲が好ましい。

点眼剤中の有効成分の濃度としては、0.001～1% (W/V)、好ましくは0.005～0.5% (W/V)、より好ましくは0.05～0.5% (W/V) が選択される。投与は、点眼剤を1日1回または数回点眼することにより行う。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例として製剤例および薬理試験を示す。

1. 製剤例

代表的な処方例を以下に示す。

処方1 (0.1%点眼剤の調製)

ナトリウム利尿ペプチド (100 mg) を生理食塩水 (100 ml) に溶解し、0.1%点眼剤を調製した。

さらに、ナトリウム利尿ペプチドの添加量を変えることにより、濃度が0.001、0.005、0.01、0.05、0.5および1.0% (W/V) のナトリウム利尿ペプチド点眼剤も調製した。

2. 薬理試験

正常動物の薬物点眼時の涙液量の変化をとらえる方法の一つに、ヒトの涙液量測定に用いるシルマー試験紙法がある。そこで、本発明においては、シルマー試験紙法を用いてナトリウム利尿ペプチドを点眼したときの涙液量を測定し、涙液分泌量に及ぼすナトリウム利尿ペプチドの効果を検討した。

(実験方法)

〔実験動物〕 実験には、体重1.8～2.2 kgの雄性日本白色ウサギを使用した。

〔被験薬物溶液の調製〕 ナトリウム利尿ペプチド (0.56 mg) を滅菌精製水に溶解し、0.1%溶液を用時調製した。これを被験薬物溶液とする。

〔薬物投与方法〕 被験薬物溶液 (50 μ l) を左眼に1回点眼した。なお、基剤 (精製水) の涙液分泌に及ぼす影響を調べるため、基剤のみ (50 μ l) を右眼に1回点眼した。

〔測定方法〕 涙液量測定は、薬物投与開始前および点眼後所定時間に、シルマー試験紙を用いて薬物投与眼および非投与眼について行った。ウサギ下眼瞼耳側三分の一の部分に

端を折り曲げたシルマー試験紙を挟み込み、1分後に試験紙の濡れた部分の長さ（シルマー値、mm）を折り目から測定した。

なお、涙液量測定の前3分前に、局所麻酔剤の0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液（10 μ l）を両眼に1回点眼した。

（結果）

被験薬物溶液の点眼t時間後の涙液分泌量に対する作用を、下記式により求められる涙液増加量（mm）で示す。

$$10 \quad \text{涙液増加量 (mm)} = [\text{SM(D-t)} - \text{SM(D-0)}] - [\text{SM(V-t)} - \text{SM(V-0)}]$$

SM(D-t)：薬物投与t時間後の薬物投与眼（右眼）におけるシルマー値

SM(D-0)：薬物投与開始前の薬物投与眼（右眼）におけるシルマー値

SM(V-t)：基剤投与t時間後の基剤投与眼（左眼）におけるシルマー値

SM(V-0)：基剤投与開始前の基剤投与眼（左眼）におけるシルマー値

試験結果の一例として、被験薬物（ラット α -ANP、ラットBNP-32およびヒトCNP-22；いずれもペプチド研究所より購入）溶液点眼1時間後の涙液増加量（mm）を表1に示す。

表 1

測定時間	涙液増加量 (mm)		
	ラット α -ANP	ラットBNP-32	ヒトCNP-22
薬物投与1時間後	+1.92	+2.08	+1.33

表中の数値は各々 1 群 6 例の平均値を示す。

表 1 から判るように、被験薬物（ラット α -ANP、ラット BNP-32 およびヒト CNP-22）は優れた涙液分泌促進作用を有することが明らかとなった。

5

本発明により、優れた涙液分泌促進作用を有し、涙液分泌促進および角結膜障害治療剤として有用である、ナトリウム利尿ペプチド含有点眼剤を提供することができる。

10

15

20

25

請求の範囲

1. ナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする涙液分泌促進用点眼剤。

5 2. ナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする角結膜障害治療用点眼剤。

3. 角結膜障害がドライアイ、角膜上皮剥離および／または角膜潰瘍である請求項2記載の角結膜障害治療用点眼剤。

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K38/02, A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K38/02, A61P27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication/where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LANGE, Winfried, et al., "Localization of Atrial Natriuretic Peptide/Cardiodialatin (ANP/CDD) - Immunoreactivity in the Lacrimal Gland of the Domestic Pig", Exp. Eye Res., No. 50, 1990, pp. 313-316, Abstract, Discussion	1-3
Y	JP, 10-218792, A (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 18 August, 1998 (18.08.98), Claims; Par. No. [0002] (Family: none)	1-3
Y	JP, 10-236972, A (Mitsubishi Chemical Corporation), 08 September, 1998 (08.09.98) Claims; Par. No. [0002] (Family: none)	1-3
Y	EP, 385476, A1 (Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.), 01 March, 1990 (01.03.90), Full text & JP, 2-231082, A & JP, 2-237999, A	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
17 December, 1999 (17.12.99)

Date of mailing of the international search report
28 December, 1999 (28.12.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05239

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 466174, A1 (Hisayuki MATSUO,), 12 July, 1991 (12.07.91), Full text & JP, 4-74198, A & US, 5340920, A	1-3
A	US, 4748232, A (Suntory Limited), 31 May, 1988 (31.05.88) & JP, 60-136596, A & EP, 147193, A & AU, 8437133, A	1-3

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/05239

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁷ A61K38/02, A61P27/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁷ A61K38/02, A61P27/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	LANGE, Winfried, et al., 'Localization of Atrial Natriuretic Peptide/Cardiodialatin (ANP/CDD) - Immunoreactivity in the Lacrimial Gland of the Domestic Pig', Exp. Eye Res., 50, 1990, pp.313-316, Abstract, Discussion	1-3
Y	JP, 10-218792, A (参天製薬株式会社), 18. 8月. 1998 (18. 08. 98), 特許請求の範囲, 【0002】 (ファミリーなし)	1-3
Y	JP, 10-236972, A (三菱化学株式会社), 8. 9月. 1998 (08. 09. 98) (ファミリーなし)	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 17. 12. 99	国際調査報告の発送日 28.12.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一	4C 9736
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	特許請求の範囲, 【0002】	
Y	EP, 385476, A1 (Daiichi Pure Chemicals, Co. Ltd.), 1. 3月. 1990 (01. 03. 90), 全文参照, & JP, 2-231082, A & JP, 2-237999, A	1 - 3
Y	EP, 466174, A1 (MATSUO, Hisayuki), 12. 7月. 1991 (12. 07. 91), 全文参照, & JP, 4-74198, A, & US, 5340920, A	1 - 3
A	US, 4748232, A (Suntory Limited), 31. 5月. 1988 (31. 05. 88) & JP, 60-136596, A, & EP, 147193, A, & AU, 8437133, A	1 - 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K38/02, A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/02, A61P27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LANGE, Winfried, et al., "Localization of Atrial Natriuretic Peptide/Cardiodialatin (ANP/CDD) - Immunoreactivity in the Lacrimal Gland of the Domestic Pig", Exp. Eye Res., No. 50, 1990, pp. 313-316, Abstract; Discussion	1-3
Y	JP, 10-218792, A (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 18 August, 1998 (18.08.98), Claims; Par. No. [0002] (Family: none)	1-3
Y	JP, 10-236972, A (Mitsubishi Chemical Corporation), 08 September, 1998 (08.09.98) Claims; Par. No. [0002] (Family: none)	1-3
Y	EP, 385476, A1 (Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.), 01 March, 1990 (01.03.90), Full text & JP, 2-231082, A & JP, 2-237999, A	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 December, 1999 (17.12.99)

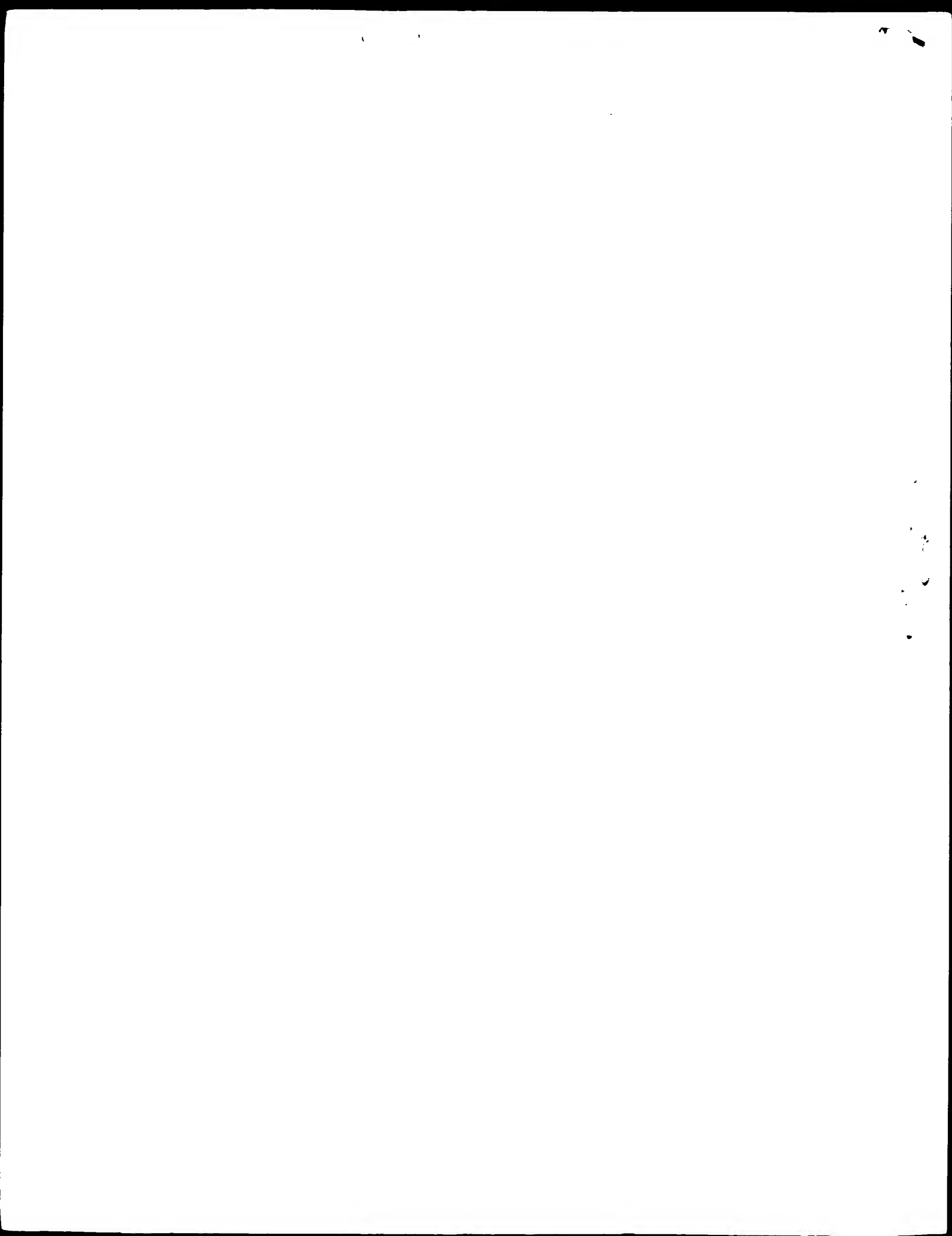
Date of mailing of the international search report
28 December, 1999 (28.12.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05239

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 466174, A1 (Hisayuki MATSUO,), 12 July, 1991 (12.07.91), Full text & JP, 4-74198, A & US, 5340920, A	1-3
A	US, 4748232, A (Suntory Limited), 31 May, 1988 (31.05.88) & JP, 60-136596, A & EP, 147193, A & AU, 8437133, A	1-3

6T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Q-4	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/05239	International filing date (day/month/year) 24 September 1999 (24.09.99)	Priority date (day/month/year) 28 September 1998 (28.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/02, A61P 27/02		
Applicant SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 January 2000 (20.01.00)	Date of completion of this report 05 October 2000 (05.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05239

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 99/05239

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-3	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-3	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: Winfield Lange et al., Exp. Eye Res., 50, 1990, pp. 313-316

Document 2: JP, 10-218792, A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.)

Document 3: JP, 10-236972, A (Mitsubishi Chemical Corp.)

Document 4: EP, 385476, A (Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.)

Document 5: EP, 466174, A (Hisayuki Matsuo)

Claims 1-3

In the Abstract and Discussion, Document 1 indicates that the natriuretic peptide cardiodilatin is present in the cells of the lachrymal glands, that it plays a physiological role in controlling sodium transport and secretion, that lachrymal secretion is characterised by a certain sodium content and there is a secretion activation system which controls the steady flow of sodium into lachrymal secretion, and that the cardiodilatin-containing cell system in the lachrymal glands contributes to the control of homeostasis during lachrymal secretion. However, it does not disclose eye drops containing as an active ingredient a natriuretic peptide in the broad sense for promoting lachrymal secretion or eye drops for treating keratoconjunctival problems such as dry eye,



corneal epithelial abrasion and corneal ulcers, which constitute the invention described in Claims 1-3.

However, eye drops which act on the lachrymal glands promote lachrymal secretion when lachrymal secretion is inadequate are widely known, from Document 2, claims and paragraphs [0002] and [0008] and Document 3, claims and paragraphs [0002] and [0006], for example. Therefore, a person skilled in the art would not require special inventive skill to use the natriuretic peptide cardiodilatin - which is thought to control normal lachrymal secretion - in eye drops to promote lachrymal secretion when lachrymal secretion is inadequate.

Similarly, with regard to the use of natriuretic peptides in the broad sense, various such peptides are known, as disclosed in the claims of Documents 4 and 5, for example, and it would not be especially difficult for a person skilled in the art to use these instead of cardiodilatin.

Moreover, specific application of eye drops for promoting lachrymal secretion in the treatment of keratoconjunctival problems such as dry eye, corneal epithelial abrasion and corneal ulcers is also widely known, as indicated for example in the claims of Documents 2 and 3. Therefore, it would not be particularly difficult for a person skilled in the art to use natriuretic peptides for treating such conditions.

The invention as described in Claims 1-3, therefore, does not involve an inventive step.



7T

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 20 OCT 2000

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 Q-4	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/05239	国際出願日 (日.月.年) 24.09.99	優先日 (日.月.年) 28.09.98
国際特許分類(IPC) Int.Cl ⁷ A61K38/02, A61P27/02		
出願人(氏名又は名称) 参 天 製 薬 株 式 会 社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 20.01.00	国際予備審査報告を作成した日 05.10.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 今 村 玲 英 子 印	4C 9736
電話番号 03-3581-1101		内線 3450

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-3	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-3	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-3	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1; LANGE, Winfield, *et al.*, Exp. Eye Res., 50, 1990, pp.313-316
 文献2; J P, 10-218792, A (参天製薬株式会社)
 文献3; J P, 10-236972, A (三菱化学株式会社)
 文献4; E P, 385476, A (Daiichi Pure Chemicals, Co. Ltd.)
 文献5; E P, 466174, A (MATSUO Hisayuki)

○請求の範囲1-3について

文献1のAbstract及びDiscussionには、ナトリウム利尿ペプチドであるカルジオジラチンが涙腺内の細胞系に存在し、ナトリウムの輸送と分泌の制御に際して生理学的な役割を果たしていること、涙液には一定量のナトリウムが存在するという性格があり、涙液内にナトリウムを定常的に流出させるという制御を行う分泌活動系が存在すること、そしてカルジオジラチンを含有する涙腺内の細胞系が涙液が分泌される間恒常性の制御に貢献することが示唆されているが、請求の範囲1ないし3の発明である、広範なナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする涙液分泌促進用点眼剤、ドライアイ、角膜上皮剥離や角膜潰瘍などの角結膜障害治療用点眼剤については記載がない。

しかしながら、文献2の特許請求の範囲や【0002】段落、【0008】段落、文献3の特許請求の範囲や【0002】段落、【0006】段落にもあるように、涙液不足に際し、点眼剤として涙腺に作用して涙液分泌を促すことは広く知られている事項であるから、涙液不足の状態に涙液分泌を促進させるために涙液分泌が恒常的になるよう制御するであろうナトリウム利尿ペプチドであるカルジオジラチンを点眼剤とすることに、当業者が格別の創意を要したものであるとはみとめられない。

また、広範なナトリウム利尿ペプチドについても、文献4や文献5の請求の範囲にもあるように様々な種類のものが知られているから、これらをカルジオジラチンに代えて用いてみることも、当業者にとって格別困難な事項であるとは認められない。

更に、文献2や文献3の特許請求の範囲等にも記載があるように、角結膜障害治療であるドライアイ、角膜上皮剥離や角膜潰瘍の治療は涙液分泌促進用点眼剤の具体的な用途として広く知られているものであるから、当業者がナトリウム利尿ペプチドをかかる疾患の治療に用いることは格別困難な事項であるとはいえない。

よって、請求の範囲1ないし3に係る発明は、進歩性を有しない。



EP



PCT

特 許 協 力 条 約

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 Q-4	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/J P 99/05239	国際出願日 (日.月.年) 24.09.99	優先日 (日.月.年) 28.09.98	
出願人(氏名又は名称) 参 天 製 薬 株 式 会 社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

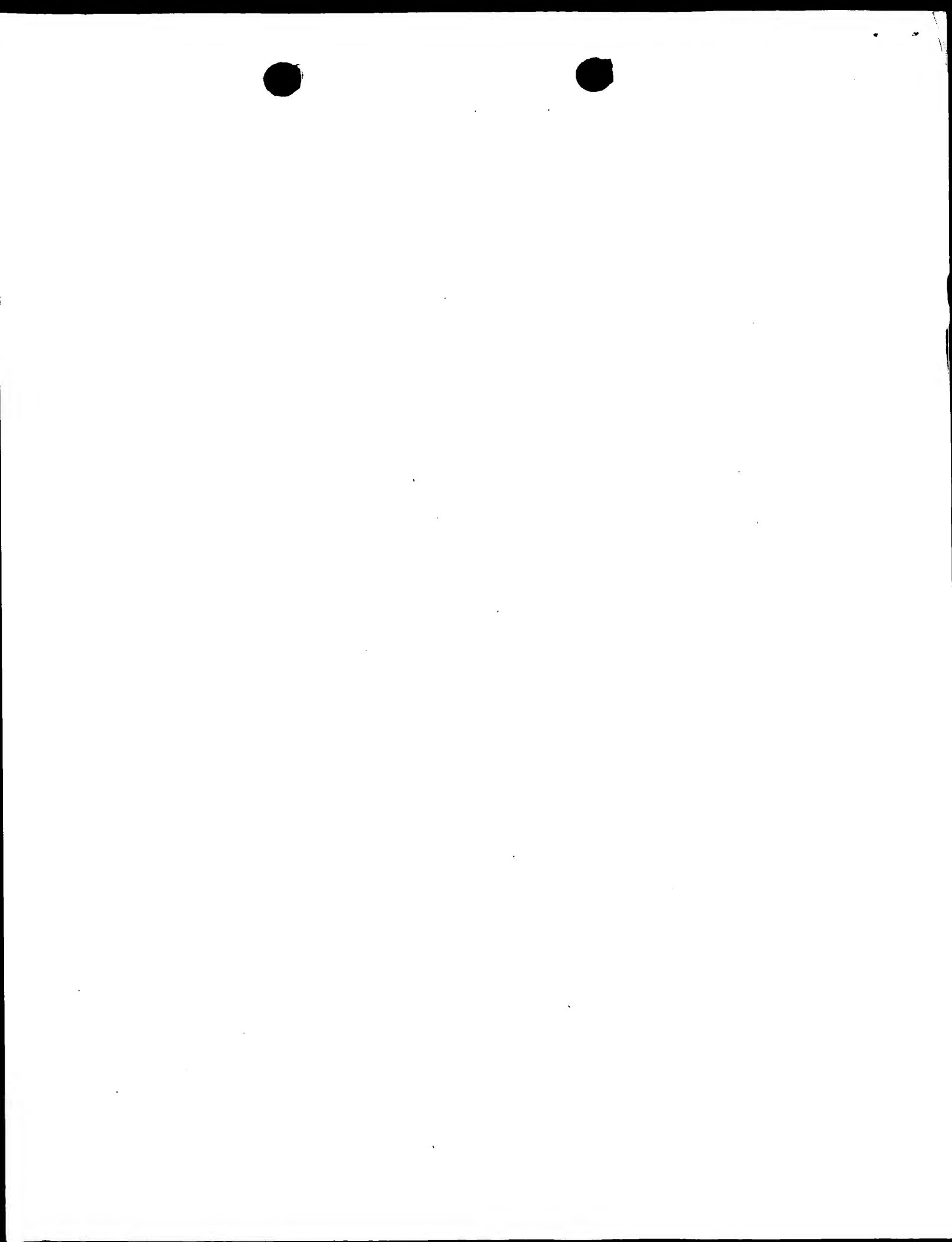
6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A 61 K 38/02, A 61 P 27/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A 61 K 38/02, A 61 P 27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	LANGE, Winfried, et al., 'Localization of Atrial Natriuretic Peptide/Cardiodialatin (ANP/CDD) - Immunoreactivity in the Lacrimal Gland of the Domestic Pig', Exp. Eye Res., 50, 1990, pp. 313-316, Abstract, Discussion	1-3
Y	J P, 10-218792, A (参天製薬株式会社), 18. 8月. 1998 (18. 08. 98), 特許請求の範囲, 【0002】 (ファミリーなし)	1-3
Y	J P, 10-236972, A (三菱化学株式会社), 8. 9月. 1998 (08. 09. 98) (ファミリーなし)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 12. 99

国際調査報告の発送日

28.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一



4 C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	特許請求の範囲, 【0002】	
Y	EP, 385476, A1 (Daiichi Pure Chemicals, Co. Ltd.), 1. 3月. 1990 (01. 03. 90), 全文参照, & JP, 2-231082, A & JP, 2-237999, A	1 - 3
Y	EP, 466174, A1 (MATSUO, Hisayuki), 12. 7月. 1991 (12. 07. 91), 全文参照, & JP, 4-74198, A, & US, 5340920, A	1 - 3
A	US, 4748232, A (Suntory Limited), 31. 5月. 1988 (31. 05. 88) & JP, 60-136596, A, & EP, 147193, A, & AU, 8437133, A	1 - 3



PCT

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:
KISHIMOTO, Einosuke
Inaba Building, 3rd floor
13-18, Nishishinsaibashi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi
Osaka 542-0086
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 06 April 2000 (06.04.00)		
Applicant's or agent's file reference Q-4		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP99/05239	International filing date (day/month/year) 24 September 1999 (24.09.99)	Priority date (day/month/year) 28 September 1998 (28.09.98)
Applicant SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
CN,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
CA,EP,NO

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
06 April 2000 (06.04.00) under No. WO 00/18422

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	--



1

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

KISHIMOTO, Einosuke
Inaba Building, 3rd floor
13-18, Nishishinsaibashi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi
Osaka 542-0086
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 06 April 2000 (06.04.00)		IMPORTANT INFORMATION	
Applicant's or agent's file reference Q-4			
International application No. PCT/JP99/05239	international filing date (day/month/year) 24 September 1999 (24.09.99)	Priority date (day/month/year) 28 September 1998 (28.09.98)	
Applicant SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al			

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
National : CA, CN, KR, NO, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

None

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until **31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

